



**OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE ALENDRONATO DE SÓDIO:
RELATO DE CASO**

Osteonecrosis Associated with the use of sodium alendronate: A case Report

**Dhaniela Helena Simões Dias
Victor Perez Teixeira
Rodrigo Alves Ribeiro
Jorge de Sá Barbosa
José Narciso Rosa Assunção Junior**

RESUMO

A Osteonecrose é um processo de morte celular, ocorrendo uma interrupção na remodelação óssea, pela inibição dos osteoclastos. Os bifosfonatos são drogas sintéticas análogas do pirofosfato usadas no tratamento da hipercalcemia em pacientes com doenças malignas e metástases ósseas e no tratamento de outras desordens, como doenças osteometabólicas e osteoporose, inibindo a função dos osteoclastos, levando assim a uma diminuição da reabsorção óssea. Paciente, 65 anos, portadora de osteoporose, fazendo uso de alendronato de sódio 70 mg/semanal, apresentou área de exposição óssea, com secreção purulenta em rebordo alveolar inferior à direita. Devido ao diagnóstico clínico de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos, foi prescrito clindamicina 300 mg, 4 vezes ao dia por 10 dias e bochechos com clorhexidina 0,12 %. Posteriormente, foi realizado tratamento cirúrgico, compreendendo sequestrectomia,



debridamento cirúrgico e osteoplastia do osso mandibular sob anestesia geral. Após a intervenção, a paciente evoluiu sem intercorrências ou sinais de recidiva da lesão.

Palavras chave: Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos, Mandíbula, Alendronato.

ABSTRACT

Osteonecrosis is a cell death process, where an interruption occurs in bone remodeling by inhibiting osteoclasts. Bisphosphonates are synthetic drugs similar pirosfosfato used in the treatment of hypercalcemia in patients with malignant disease and bone metastases and treatment of other disorders, such as osteometabolic disease and osteoporosis, by inhibiting the function of osteoclasts, thus leading to a decrease in bone resorption. Patient 65 years old, with osteoporosis, using of alendronate sodium 70 mg / week, showed an area of exposed bone, with purulent secretion in lower right alveolar bone. Due to the clinical diagnosis of osteonecrosis associated with the use of biphosphonates, clindamycin 300 mg was prescribed 4 times daily for 10 days and mouthwash with chlorhexidine 0.12 %. Later, was performed a surgical treatment, comprising sequestrectomy, surgical debridement and osteoplasty of the mandibular bone under general anesthesia. After the intervention, the patient recovered without signs of recurrence.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw, Mandible, Alendronate.



INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) constituem um grupo de substâncias farmacológicas sintéticas análogas ao pirofosfato, com atividade anti-reabsortiva, que atuam inibindo a atividade osteoclástica e interferindo com a angiogênese. Sua prescrição tem aumentando em todo mundo, sendo atualmente uma das terapias mais utilizadas no tratamento das doenças ósseas metabólicas e no doente oncológico com metástases ósseas¹. Seu uso também tem sido relatado no tratamento da Doença de Paget, osteogênese imperfeita, osteopenia e a osteoporose².

Em pacientes com osteoporose é esperado que os BFs consigam conter a perda óssea, aumentando a densidade, e, conseqüentemente, diminuir o risco de fratura patológica³.

A primeira geração de bifosfonatos inclui o etidronato, o clodronato e o tiludronato. A nova geração, os aminobifosfonatos, distinguem-se da anterior pela presença de uma cadeia lateral de nitrogênio e são representados pelo pamidronato, o alendronato, o risedronato, o ibandronato e o ácido zolendrônico^{3,4} (Tabela 1).

Nome Genérico	Nome comercial	Via de Administração	Aprovação para uso clínico pelo FDA	indicações
Alendronato de sódio	Fosamax	Oral	1995	Osteoporose
Alendronato de sódio Plus vitamina D	Fosamax Plus D	Oral	2005	Osteoporose



Etidronato de sódio	Didronel®	Oral	1977	Lesões ósseas como Doença de Paget, prevenção e tratamento da ossificação ectópica
Ibrandonto de sódio	Boniva®	Oral / intravenoso	2003	
Pamidronato de sódio	Aredia®	Intravenoso	1991	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão
Risedronato de sódio	Actonel®	Oral	1998	Osteoporose pós-menopausa, osteoporose induzida por corticoide e Doença de Paget
Risedronato de sódio Plus carbonato de cálcio	Actonel com cálcio®	Oral	2005	Prevenção e tratamento pós-menopausa
Tiludronato de sódio	Skelid®	Oral	1997	Doença de Paget
Ácido zoledrônico	Zometa®	Intravenoso	2001	Hipercalemia, mieloma múltiplo e metástase ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão

Tabela 1. Lista de bifosfonatos aprovados para uso clínico pela FDA.

Os bifosfonatos são conhecidos por sua alta afinidade pela hidroxiapatita e por terem meia vida farmacológica que podem durar meses ou anos³. O tempo de meia-vida do alendronato em seres humanos foi estimada em cerca de 10 anos. Especula-se que a concentração presente no osso mineral, bem como a dose total administrada durante um



longo período de tempo são fatores importantes que afetam a magnitude da redução do *turnover* ósseo⁵.

Segundo o Consenso da *American Association of Oral and Maxillofacial Surgery*⁶, os doentes com osteonecrose induzida por bifosfonatos devem apresentar cumulativamente os seguintes critérios de inclusão:

- a) Tratamento prévio ou atual com bifosfonatos;
- b) Osso necrótico exposto na região maxilofacial, que persiste por um período superior a oito semanas;
- c) Inexistência de história prévia de radioterapia na região dos maxilares.

As lesões de osteonecrose induzida por bifosfonatos surgem, geralmente, como ulcerações na mucosa com exposição óssea subjacente e com dor associada, embora 1/3 dos casos seja indolor. Apresentam localização predominante na mandíbula (65%), contudo também existem relatos de casos na maxila (26%), em ambos (9%), e no palato. Esta localização preferencial parece estar relacionada com as características anatômicas e fisiológicas da mandíbula⁷. Estas lesões não cicatrizam num período de seis a oito semanas e não reagem aos tratamentos convencionais¹.

A patofisiologia da osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos não está elucidada. Há diversas hipóteses que tentam explicar o seu desenvolvimento nos ossos gnáticos, tais como: inflamação ou infecção, microtrauma, remodelamento ósseo alterado ou alta supressão da reabsorção óssea, toxicidade das mucosas pelos bisfosfonatos e a vascularização terminal da mandíbula⁸.



Diferentes modalidades de tratamento para a osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos têm sido estudadas: esquemas variados de antibioterapia, debridamento, sequestrectomia, ressecção e terapia com oxigênio hiperbárico⁹.

RELATO DO CASO

Paciente, 65 anos, gênero feminino, leucoderma, foi encaminhada ao ambulatório da Faculdade de Odontologia da UNIMES com queixa de “osso exposto na boca há um ano”, associado à um trauma de prótese que evoluiu com mobilidade dental e, conseqüentemente, exodontia do dente em questão. Relatou pós-operatório com dor intensa, edema, secreção purulenta e não cicatrização da região. Fez uso de amoxicilina 500mg, 3 vezes ao dia por 7 dias, com leve melhora do quadro, porém sem resolução total. Paciente relatou ser portadora de hipertensão, dislipidemia, ansiedade, artrite reumatoide e osteoporose, sendo que as medicações em uso para controle da osteoporose são: cálcio e alendronato de sódio 70 mg/semanal.

O exame intra-bucal área de exposição óssea, com secreção purulenta, aproximadamente 1,5 cm de diâmetro, em rebordo alveolar inferior à direita, região de correspondente ao segundo pré-molar inferior direito (Figura 1).



Figura 1 – Área de exposição óssea, com secreção purulenta em região correspondente ao segundo pré-molar inferior direito

A radiografia panorâmica evidenciou imagem radiolúcida irregular compatível com sequestro ósseo na região (Figura 2).

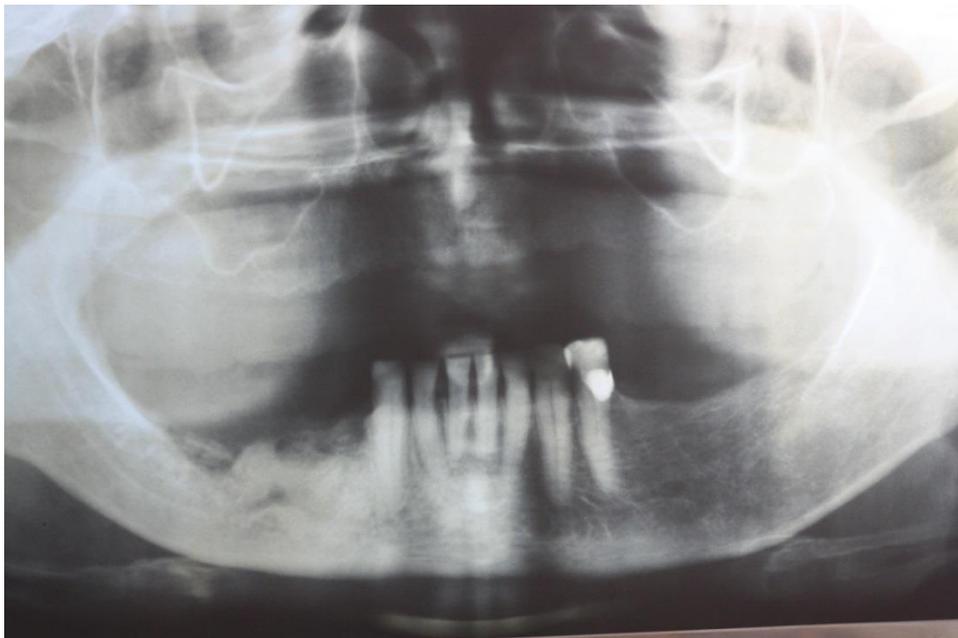


Figura 2 – Radiografia panorâmica evidenciando imagem radiolúcida irregular em corpo de mandíbula a direita.

Como conduta inicial, foi prescrito clindamicina 300 mg, 4 vezes ao dia por 10 dias e bochechos com clorhexidina 0,12 %. Paciente retornou após 7 dias com regressão total do quadro infeccioso, melhora significativa da dor, porém com a persistência da exposição óssea. Diante do diagnóstico clínico de osteonecrose associada ao uso do alendronato de sódio e da evolução clínica da lesão, foi proposto tratamento cirúrgico, compreendendo sequestrectomia associada ao debridamento cirúrgico e osteoplastia do osso mandibular sob anestesia geral (Figura 3).



Figura 3 – Leito cirúrgico após sequestrectomia, debridamento e osteoplastia.

Após a intervenção, a paciente evoluiu sem intercorrências ou sinais de recidiva da lesão.



DISCUSSÃO

O mecanismo pelo qual os bifosfonatos têm influência no metabolismo ósseo ainda não é totalmente compreendido. No entanto, estas drogas são potentes inibidores de osteoclastos na reabsorção óssea mediada, inibindo a função celular e introduzindo o início da apoptose (morte celular programada). Eles têm a capacidade de se localizar e se acumular em superfície mineral óssea, particularmente em locais de remodelação óssea elevada¹⁰.

A osteonecrose tem como fatores desencadeantes mais comuns a exodontia e o trauma iatrogênico, embora aproximadamente 25% dos casos ocorram espontaneamente⁷. A cirurgia dento-alveolar eletiva não está contraindicada nestes doentes, no entanto, o paciente deve ser informado do risco ligeiramente aumentado de osteonecrose associado ao procedimento. A interrupção da terapêutica com bifosfonatos poderá reduzir o risco de osteonecrose associado à cirurgia, no entanto, estudos a longo prazo são ainda necessários¹¹.

A osteonecrose dos maxilares é muitas vezes assintomática por algum tempo, enquanto a mucosa subjacente está intacta. Após a exposição ao meio bucal e, por consequência, introdução de microrganismo naquele osso que tem potencial limitado de cura, pode ter início a sintomatologia e a manifestação de sinais clínicos da patologia óssea subjacente¹².

Devido ao uso cada vez mais difundido dos bifosfonatos, grande atenção deve ser prestada a estes pacientes, que, ao comparecer ao tratamento odontológico, por vezes têm procedimentos invasivos indicados. Sendo assim, o cirurgião-dentista deve



estar ciente do risco do desenvolvimento da osteonecrose, a fim de orientar seu paciente quanto aos possíveis riscos e saber identificar os primeiros sinais de tal condição patológica.

Referências Bibliográficas

1. Carvalho A, Mendes RA, Carvalho D, Carvalho JFC. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. Acta Med Port. 2008;21(5): 505-10.
2. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti R, Zanzucchi E, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. Acta Biomed. 2006;77: 109-17.
3. Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos na Odontologia. Rev. Periodontia. 2007;17(4): 24-30.
4. Scarpa LC, Leite LCM, Lacerda JCT, Arantes DCB. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde. 2010;12(1): 86-92.
5. Takagi Y, Sumi Y, Harada A. Osteonecrosis associated with short-term oral administration of bisphosphonate. J Prosthet Dent. 2009;101: 289-292.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Assel LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrota B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;35: 119-30.



7. Bilezikian JJ: Osteonecrosis of the Jaw – Do Bisphosphonates Pose a Risk? N Engl J Med. 2006;355(22): 2278-81.
8. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. J Int Soc Prev Community Dent. 2016 Mar-Apr;6(2):97-104.
9. Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016;121(4):367-72.
10. Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm. British Dental Journal. 2009;206(2): 93-98.
11. Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, Curi MM. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. Oral Maxillofac Surg. 2016;20(1):9-17.
12. Rayman S, Almas K, Dincer E. Bisphosphonaterelated jaw necrosis: A team approach management and prevention. Int J Dent Hygiene. 2009;7: 90–95.



Dhaniela Helena Simões Dias

Cirurgião Dentista, graduada pela Faculdade de Odontologia da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES

Victor Perez Teixeira

Graduação em Odontologia pela Universidade Metropolitana de Santos .Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial pelo Conselho Federal de Odontologia. Mestre em Ciências da Reabilitação, linha de pesquisa em Bases Celulares e Moleculares na Avaliação da Fisiopatologia de Órgãos e Sistemas na Universidade Nove de Julho (2011). Doutorando em Farmacologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP

Rodrigo Alves Ribeiro

Professor Responsável pela Disciplina de Deontologia e Odontologia Legal da Universidade Metropolitana de Santos, Professor Adjunto da Disciplina de clínica integrada da Universidade Metropolitana de Santos, Professor do colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Metropolitana de Santos, Assessor do Centro de Pesquisa (cpq) da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES) e professor assistente do curso de Especialização em Implantodontia dos cursos brasileiros e estrangeiros da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

Jorge de Sá Barbosa

Graduado em Odontologia pela Universidade Metropolitana de Santos. Mestrado em Odontologia pela Universidade de Taubaté e doutorado em Odontologia (Diagnóstico Bucal) pela Universidade de São Paulo. Professor coordenador em especialização prótese dentária da Universidade Metropolitana de Santos e docente responsável pela disciplina de prótese clínica da Universidade Metropolitana de Santos. Doutor em diagnóstico bucal pela Faculdade de Odontologia da USP, docente da disciplina de Semiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES.

José Narciso Rosa Assunção Junior

Graduado em Odontologia pela Universidade Metropolitana de Santos e mestrado em Odontologia: Bioodontologia pela Universidade Ibirapuera . Doutor pelo programa de Diagnóstico Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (2014). Atualmente é Professor Assistente das Disciplinas de Semiologia, Estomatologia, Cirurgia e Diagnóstico bucal por imagem da Universidade Metropolitana de Santos.



Artigo recebido em 14/04/2016

Aceito para publicação em 11/07/2016

Para citar este trabalho:

DIAS, Dhaniela Helena Simões; TEIXEIRA, Victor Perez; RIBEIRO, Rodrigo Alves; BARBOSA, Jorge de Sá; JÚNIOR, José Narciso Rosa Assunção. OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE ALENDRONATO DE SÓDIO: RELATO DE CASO. Revista Higei@. UNIMES. VOI.1 – Número 0 – AGOSTO – 2016. Disponível em

<http://periodicosunimes.unimesvirtual.com.br/index.php?journal=higeia&page=index>